



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 4/01

Int. Cl.:

C 07 d 91/32

Gesuchsnummer:

11030/62

Anmeldungsdatum:

18. September 1962, 17³/₄ Uhr

Patent erteilt:

15. Februar 1968

Patentschrift veröffentlicht:

15. Mai 1968

N

HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(5-nitro-thiazolyl-2)-harnstoffes

Dr. Paul Schmidt, Dr. Max Wilhelm, Therwil, und Dr. Kurt Eichenberger, Allschwil, sind als Erfinder genannt worden

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(5-nitro-thiazolyl-2)-harnstoffes oder seiner Salze.

Salze der neuen Verbindung sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkali- und Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium- oder Kalziumsalze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Aminen.

Der neue Harnstoff und seine Salze besitzen anti-parasitäre Eigenschaften, insbesondere gegenüber Protozoen, wie Entamoeba, Flagellaten, wie Trichomonaden, und Eimeria tenella, sowie gegen Schistosomen. Sie können entsprechende pharmakologische Anwendung am Tier finden. Die neue Verbindung eignet sich aber insbesondere zur Behandlung der durch die genannten Parasiten verursachten Erkrankungen, z. B. der Schistosomiasis, der Amöbenruhr oder der Amöbenhepatitis beim Menschen oder z. B. dem durch Histomonas meleagridis oder durch Eimeria tenella verursachten Infekt bei Tieren, z. B. zur Behandlung von «blackhead» oder der Coccidiose bei Geflügel oder Kaninchen. Die genannten Verbindungen können auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller Stoffe dienen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung des neuen Harnstoffes besteht darin, dass man N-(2-chloräthyl)-N'-thiazolyl(2)-harnstoff in 5-Stellung des Thiazolrestes nitrirt.

Die genannte Reaktion kann in üblicher Weise, in An- oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, Konzentrationsmitteln und/oder Katalysatoren, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, bei normalem oder erhöhtem Druck und/oder unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt werden.

Der verwendete Ausgangsstoff kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Je nach der Arbeitsweise erhält man die neue Verbindung in freier Form oder in Form ihrer Salze. Letz-

2

tere lassen sich in üblicher Weise, z. B. durch Ansäuern einer diese enthaltenden Lösung, in die freie Verbindung überführen. Diese wiederum lässt sich nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Reaktion mit basischen Mitteln, z. B. Metallhydroxyden oder basischen Salzen, speziell Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyden, wie Natrium-, Kalium- oder Kalziumhydroxyd, Alkalimetallcarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Ammoniak oder organischen Aminen, in die entsprechenden Salze überführen.

Der neue Harnstoff und seine Salze können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, verwendet werden, welche diese Verbindung zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

Die eingangs genannte Verbindung kann aber auch zusammen mit gebräuchlichen Futter- bzw. Trägerstoffen in der Veterinärmedizin in Form von Präparaten oder als Futter- bzw. Futterzusatzmittel bei der Aufzucht von Tieren Verwendung finden. Vorzugsweise soll sie als Zusätze von Tierfuttermitteln, insbesondere für die Aufzucht und Haltung von Geflügel oder Kaninchen, Verwendung finden.

Im folgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

Zu einer Lösung von 10 g N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(2-thiazolyl)-harnstoff in 100 cm³ Eisessig tropft man bei 15° eine Mischung von 7 cm³ konzentrierter Salpetersäure in 15 cm³ Eisessig. Nach 2 Stunden Rühren bei 15° gibt man 100 cm³ Wasser zu und dekantiert von dem ausgefallenen Öl ab. Dieses wird mit wenig Alkohol versetzt; hierauf gibt man Isopropyläther zu und lässt bei 40° stehen. Nach einiger Zeit kristallisiert der N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(5-nitro-thiazolyl)-(2)-harnstoff der Formel



in Kristallen von F. 137–142° aus.

Der als Ausgangsmaterial verwendete N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(2-thiazolyl)-harnstoff wird hergestellt durch Kochen von 15 g 2-Amino-thiazol und 16 g β -Chloräthylisocyanat in 200 cm³ Äther. Der Harnstoff fällt in weissen Kristallen vom F. 130–132° aus.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(5-nitro-thiazolyl-2)-harnstoffes oder seiner

Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2-Chlor-äthyl)-N'-(thiazolyl-2)-harnstoff in 5-Stellung des Thiazolrestes nitriert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene freie Verbindung in ihre Salze umwandelt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Salze in die freie Verbindung umwandelt.

CIBA Aktiengesellschaft